

## ⑫ 公開特許公報(A)

平1-305097

⑪ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)12月8日

C 07 H 17/065

7417-4C

17/07

7417-4C

// A 61 K 31/70

ADP

7431-4C 審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 クロマノール配糖体

⑮ 特 願 昭63-136701

B4

⑯ 出 願 昭63(1988)6月3日

⑰ 発 明 者	吉 岡	孝 雄	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑰ 発 明 者	藤 田	岳	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑰ 発 明 者	中 村	皖 一	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑰ 発 明 者	笹 原	邦 宏	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑰ 発 明 者	堀 越	大 能	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑰ 発 明 者	木 下	武	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑰ 発 明 者	桑 野	晴 光	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑱ 出 願 人	三 共 株 式 会 社		東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号	
⑲ 代 理 人	弁理士 大野 彰夫			

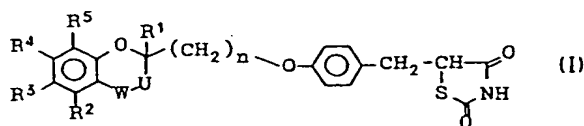
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

クロマノール配糖体

## 2. 特許請求の範囲

一般式

〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子またはアルキル基を示す。〕

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>のうち一つは、O-アシル化および/またはエステル化されていてもよい糖残基(グリコシド基)を示し、他は、同一または異なつて、水素原子、アルキル基、低级アルコキシ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ホルミル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、脂肪族アシル基、芳香族アシル基またはシアノ基を示す。

Wはメチレン基、カルボニル基または式

&gt;C=N-OV 基

(式中、Vは水素原子、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、置換基を有していてもよいアルキル基、または前記の糖残基に対応するグリコシル基を示す。)を示す。

Uはメチレン基を示すが、Wがカルボニル基または式 >C=N-OV 基

(式中、Vは前述したものと同意義を示す。)を示すときには、UはR<sup>1</sup>と共に二重結合を形成してもよく、またUはWと共に二重結合を形成してもよい。

nは1乃至3の整数を示す。)で示されるクロマノール配糖体又はその塩。

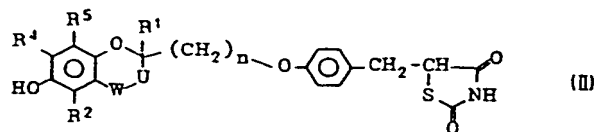
## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は血糖降下作用を示す医薬として有用な新規クロマノール配糖体に関するものである。

## 従来の技術および本発明の目的

本発明者等は、さきに一般式



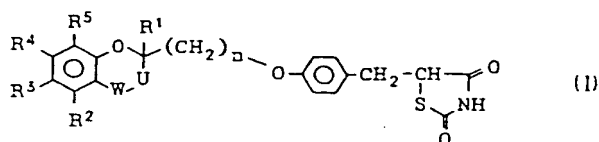
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $U$ 、 $W$ および $\alpha$ は後述するものと同意義を示す。)を有する化合物が血糖降下作用を表わすことを見出した。

(特開昭60-51189号、特開昭61-36284号および特開昭62-5980号)

今回、一般式(III)に対応する、後記一般式(I)で表わされる該配糖体が、遺伝的高血糖症動物において著明な血糖低下作用を示すことを認めて、本発明を完成した。

#### 発明の構成

本発明は、一般式



(式中、 $R^1$ は水素原子またはアルキル基を示

示するときには、 $U$ は $R^1$ と共に二重結合を形成してもよく、また $U$ は $W$ と共に二重結合を形成してもよい。

$\alpha$ は1乃至3の整数を示す。)で示されるクロモノール配糖体又はその塩に関するものである。

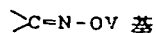
前記一般式(I)で示される該配糖体において、糖残基(グリコシド基)およびグリコシル基は、アラビノース、リボース、キシロース、グルコース、2-デオキシグルコース、ガラクトース、マンノース、セロビオース、マルトース、ラクトースのような糖またはそのアシル誘導体、並びに対応するグルクロン酸、ガラクトツロン酸のようなウロン酸またはそのアシル誘導体およびエステル類の当該部分を示す。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ または $V$ がアルキル基である場合には、該アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、1,3-ジメチルブチル、ヘプチル、オク

す。

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ のうち一つは、 $O$ -アシル化および/またはエステル化されていてもよい糖残基(グリコシド基)を示し、他は、同一または異なつて、水素原子、アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ホルミル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、脂肪族アシル基、芳香族アシル基またはシアノ基を示す。

$W$ はメチレン基、カルボニル基または式



(式中、 $V$ は水素原子、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、置換基を有していてもよいアルキル基、または前記の糖残基に対応するグリコシル基を示す。)を示す。

$U$ はメチレン基を示すが、 $W$ がカルボニル基または式  $>C=N-OV$  基

(式中、 $V$ は前述したものと同意義を示す。)

チル、1-メチルヘプチル、2-エチルヘキシルのような炭素数1乃至8個を有するアルキル基を、 $R^3$ または $R^4$ がアルキル基である場合は、該アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、1,1-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、ヘプチル、オクチル、1-メチルヘプチル、2-エチルヘキシル、1,1,3,3-テトラメチルブチル、デシルのような炭素数1乃至10個を有するアルキル基をあげることができる。

$V$ が置換基を有するアルキル基を示す場合、該置換基としてはフェニル基、p-メチルフェニル基、m-クロロフェニル基、o-メトキシフェニル基のような置換基を有していてもよいアリール基若しくは、カルボキシ基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基のようなアルコキシカルボニル基をあげることができる。

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> および / または R<sup>5</sup> がアシル基である場合、糖部分の水酸基が O - アシル化されている場合並びに W がアシル基を示す場合、当該アシル基としてはアセチル基のような脂肪族アシル基、ベンゾイル基、p - メチルベンゾイル基のような置換基を有していてもよい芳香族アシル基またはニコチノイル基のような複素環アシル基をあげることができる。

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> および / または R<sup>5</sup> がアルコキシ基である場合並びに糖部分のカルボキシ基がアルキルエステル化されている場合のアルコキシ部分としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s - ブトキシ、1 - ブトキシおよび t - ブトキシをあげることができる。

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> および / または R<sup>5</sup> が置換基を有していてもよいアミノ基、同カルバモイル基または同チオカルバモイル基の場合、当該アミノ基としてはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、フェニルアミノ、

ジフェニルアミノ、4 - メチルフエニルアミノ、ベンジルアミノのような脂肪族アミノ基、芳香族アミノ基および芳香脂肪族アミノ基、1 - ピロリジニル、ピペリジノおよびモルホリノのような脂環式アミノ基、アセトアミド、ベンツアミドのような脂肪族もしくは芳香族アシルアミノ基をあげることができる。

本発明のクロマノール配糖体(II)の具体的な化合物としては、たとえば次の化合物を上げることができるが、本発明はこれらによつて限定されるものではない。

表中における略号を以下に示す。

Me = メチル基

Et = エチル基

Pr = プロピル基

iPr = イソプロピル基

Bu = ブチル基

sBu = s - ブチル基

tBu = t - ブチル基

Pn = ペンチル基

Hx = ヘキシル基

DMB = 1,3 - ジメチルブチル基

Hp = ヘプチル基

Oct = オクチル基

TMB = 1,1,3,3 - テトラメチルブチル基

Ph = フェニル基

Ac = アセチル基

glu = β-D-グルコース残基 (β-D-Glucopyranosyloxy- )

gal = β-D-ガラクトース残基 (β-D-Galactopyranosyloxy- )

cel = セロビオース残基 (4-O-β-D-Glucopyranosyl-β-D-glucopyranosyloxy- )

man = D - マンノース残基 (α-D-Mannopyranosyloxy- )

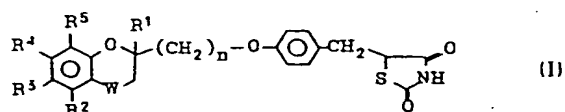
mal = マルトース残基 (4-O-α-D-Glucopyranosyl-β-D-glucopyranosyloxy- )

lac = ラクトース残基 (4-O-β-D-Galactopyranosyl-β-D-glucopyranosyloxy- )

glu-u = β-D-グルクロン酸残基 (β-D-

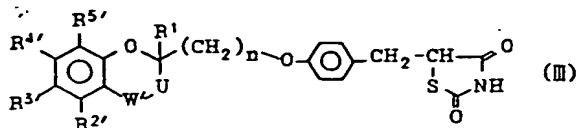
Glucopyranuronosyloxy- )

gal-u = カラクツロン酸残基 (β-D-Galactopyranuronosyloxy- )



№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	W	n
1	Oct	H	glu	tBu	H	CH <sub>2</sub>	1
2	Me	Me	glu	Me	Me	CH <sub>2</sub>	1
3	H	H	gal	tBu	H	CO	1
4	Me	H	cel	TMB	H	CH <sub>2</sub>	2
5	Me	Me	man	Me	Me	CH <sub>2</sub>	1
6	Me	H	mal	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1
7	iBu	H	lac	NHPh	H	CH <sub>2</sub>	1
8	Me	Me	glu-u	Me	Me	CH <sub>2</sub>	1
9	Me	Me	glu-u	Me	Me	CO	1
10	Me	Me	glu-u	Me	Me	C=NOH	1





(式(III)中、 $R^1$ 、 $U$ および $n$ は前述と同意義を示し、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ および $R^{5'}$ のうち一つは、水酸基を示し、他は前述したものと同義義を示し、 $W'$ はメチレン基、カルボニル基または式  
 $\text{>C=NOV'}$

(式中、 $V'$ は水素原子、脂肪族アシル基、芳香族アシル基または置換基を有していてもよいアルキル基を示す。)で示される基を示す。)で示されるクロマノール化合物と一般式



(式(N)中、Glyは前記O-アシル化およびエステル化されたグリコシル基を示し、 $X$ はハロゲン原子またはアシルオキシ基を示す。)で示される糖化合物とを、公知のフェノール配糖体の合成法、例えば特開昭61-30594号明細書に示される反応条件に準じて反応せしめるこ

におこなわれることが好ましく、反応は通常数mmHg乃至数十mmHgの圧力下で実施される。反応温度は特に限定はないが、通常は50乃至100℃の加温下が好適である。反応時間は反応温度によつても異なるが、通常は10分間乃至10時間である。本反応において溶媒を使用する場合、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物があげられ、ニトロベンゼンが好適である。化合物(III)と化合物(N)の使用モル比は特に限定はないが、化合物(N)1モルに対して、クロマノール化合物(III)は1モル乃至10モル、好適には2モル乃至4モルである。

反応終了後、目的化合物は常法に従つて、反応混合物から採取される。たとえば、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、単離することができる。

また、所望により、糖部分のアシルオキシ結合およびウロン酸部分のエステル結合の加水分解をおこなうことができる。溶剤としてはたとえ

とによつて製造される。化合物(N)において、置換基 $X$ およびO-アシル基の好適なものはアセトキシ基のような低級脂肪族アシルオキシ基であり、エステル基の好適なものはメチルエステルのような低級アルキルエステルである。化合物(N)の具体的なものとしては、同特許公開公報に示される $\beta$ -D-マンノピラノースペンタ-O-アセテート、 $\beta$ -D-マルトピラノースオクタ-O-アセテート、 $\beta$ -D-ラクトピラノース $\alpha$ -D-グルコピラノースペンタ-O-アセテートもしくはJ. Am. Chem. Soc., 77, 3310 (1955)に示される1,2,3,4-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノウロン酸メチルをあげることができ、該ウロン酸メチルが好適に使用される。

本反応を実施するに当つて、触媒としてパラトルエンスルホン酸のような有機酸を使用することが好ましく、また脱HX( $X$ は前述と同意義を示す。)反応を促進するため、反応は減圧下

で、含水もしくは無水のメタノール、エタノールのような低級アルコールがあげられ、含水メタノールが好適であり、塩基としては4乃至10当量、好ましくは5乃至6当量の水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリがあげられる。

反応温度は特に限定はないが、通常-10℃乃至40℃が好適である。反応時間は反応温度、溶剤の種類によつて異なるが、通常10分間乃至10時間である。

反応終了後、目的化合物は常法に従つて、反応混合物から採取される。通常、塩基性の反応混合物を弱酸性物質、たとえば炭酸ガスなどによつて中和し、得られた粗生成物は、通常の方法、たとえば、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどによつて精製することができる。

#### 発明の効果

本発明の前記一般式(I)を有するクロマノール配糖体は、遺伝的高血糖症動物を用いた抗糖尿作用薬理試験において、有意な薬効を表わした。

前記一般式(I)を有する化合物およびその薬理上許容される塩は、糖尿病およびそれらの合併症の治療を目的とする抗糖尿病剤として有用である。その投与形態としては例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与法あるいは皮下注射、静脈内注射などの注射剤、点眼剤若しくは坐剤等による非経口投与法があげられる。その投与量は投与方法、症状、年齢などによつて異なるが、例えば経口投与では成人に対して1日30mg乃至3gであり、これを2乃至3回に分けて投与することができる。

以下に実施例をあげて本発明をさらに具体的に説明する。

#### 実施例 1

2,3,4 - トリ - O - アセチル - 1 - O - [ 2 - ( 4 - ( 2,4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イルメチル ) フエノキシメチル ] - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマン - 6 - イル ] -  $\beta$  - D - グルコピランウロン酸メチル

2.049 (3H, s.),  
2.059 (3H, br.),  
2.109 } (3H, s.),  
2.111 }  
2.137 (3H, br.),  
2.173 (3H, br.),  
2.600 (2H, m.),  
3.106 (1H, dd., J=14.0および9.2 Hz),  
3.441 (1H, dd., J=14.3および4.0 Hz),  
3.680 } (3H, s.),  
3.690 }  
3.849 (1H, d., J=9.8 Hz),  
3.875 (1H, d., J=9.2 Hz),  
3.954 } (1H, d., J=9.2 Hz),  
3.964 }  
4.494 (1H, dd., J=9.5および3.9 Hz),  
4.750 (1H, d., J=7.6 Hz),  
5.236 (1H, dd., J=9.8および8.8 Hz),  
5.317 (1H, dd., J=9.6および8.8 Hz),  
5.344 (1H, dd., J=9.7および7.7 Hz),  
6.868 (2H, d., J=8.5 Hz),

5 - { 4 - ( 6 - ヒドロキシ - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマン - 2 - イルメトキシ ) ベンジル } - 2,4 - テアゾリジンジオン 3.10g、1,2,3,4 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピランウロン酸メチル 9.8g、p - トルエンスルホン酸・一水和物 1.0gおよびニトロベンゼン 87mlの混合物を20mmHgの減圧下、85℃で4時間加熱撹拌した。次いで、1.2gのシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン、ベンゼン：酢酸エチル=100：1乃至3：1で溶出した。該4：1溶出液よりカラメル状の目的物4.6g（収率23%）を得た。

シリカゲル薄層クロマトグラフィーによる $R_f$ 値（展開溶剤：ベンゼン：酢酸エチル=4：1）=0.19

NMR スペクトル（500 MHz,  $\delta$  ppm,  $CDCl_3$ ）:

1.404 (3H, s.),  
1.89 (1H, m.),  
2.1 (1H, m.),  
2.016 (3H, s.),

7.126 (2H, d., J=8.6 Hz),

7.982 (1H, br.).

FAB マススペクトル (m/e): 780 ( $M^+$  + Na),

757 ( $M^+$ ).

#### 実施例 2

1 - O - [ 2 - { 4 - ( 2,4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イルメチル ) フエノキシメチル } - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマン - 6 - イル ] -  $\beta$  - D - グルコピランウロン酸 (以下グルクロナイドと略す。)

実施例1で得た当該ウロン酸メチル3.9gをメタノール150mlにとかし、氷冷下にかきまぜながら2.4重量%のカ性ソーダ水溶液26.3gを滴下した。次いで室温で1時間かきまぜたのち、炭酸ガスを吹きこんだ。減圧下にメタノールを留去し、得られた残渣にシリカゲル50mlおよびベンゼン150mlを加えた。減圧下にベンゼンと水を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル：酢酸=5：1溶出液を減圧下に濃縮し、得られた

残渣を酢酸エチルにとかし水洗、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に酢酸エチルを留去し、淡黄色カラメル状の生成物を得た。これに精製水を加え、ゼリー状の固体とした。これを遠心分離し、次いで五酸化磷上で減圧下に乾燥し、淡黄色粉末状の目的とするグルクロナイド 1.5 水和物 1.85 g (Y=55.7%) を得た。

#### 生成物の確認

i) 実施例 2 で得られたグルクロナイドと 5-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンの生体における代謝物であるグルクロナイドとは HPLC の保持時間が完全に一致した。

ii) 実施例 2 で得られたグルクロナイドを E-Coli 由来の  $\beta$ -グルクロニダーゼで処理すると、定量的に 5-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンを与え